

HE4 – ein leistungsfähiger Tumormarker zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Ovarialkarzinom

Medizinischer Hintergrund

Etwa 4% aller Tumorerkrankungen bei Frauen entfallen auf ein Ovarialkarzinom. Während Ovarial-Ca in den Stadien I und II eine hohe Überlebensrate von 70-90% aufweist, sinkt diese dramatisch auf 20-0%, wenn der Krebs erst im Stadium III oder IV diagnostiziert wird. Wegen der unspezifischen Symptomatik und bisher ungenügender Screeningmöglichkeiten im Frühstadium werden Tumoren an den Eierstöcken in über 70% der Fälle sehr spät erkannt. Aufgrund dieser unbefriedigenden Bilanz sind Verbesserungen in der Früherkennung und präoperativen Diagnostik ein dringendes Desiderat.

Die Diagnostik von Ovarial-Ca erfolgte bislang meist durch Kombination aus bildgebenden Verfahren (Ultraschall-Diagnostik, CT, e.a.), Beurteilung des Menopause-Status und Analyse des Tumormarkers CA 125. Allerdings sind die Analyseergebnisse von CA 125 sowohl hinsichtlich ihrer Sensitivität als auch ihrer Spezifität problematisch. Zum einen sind in den Frühstadien in weniger als 50% der Fälle die CA-125-Werte erhöht und zum anderen erlauben sie kaum eine präoperative Klassifikation von Neoplasien, da etliche andere maligne und benigne Erkrankungen zu positiven Befunden führen. Dazu zählen z.B. Endometriose, Leberzirrhose, andere Tumore, Zysten, Myome oder renale Dysfunktionen. Zusätzlich können sich auch bei gesunden prämenopausalen Frauen erhöhte Werte von CA 125 zeigen.

Klinische Bedeutung

Eine Neoplasie der Eierstöcke wird bei über 20% aller Frauen im Laufe ihres Lebens diagnostiziert. Nur ein kleiner Teil, der mit bildgebenden Verfahren diagnostizierten Raumforderungen stellt sich als bösartig heraus. Daher ist es notwendig, mit Hilfe von Labortests gynäkologische Neoplasien mit einem hohen Risiko für maligne Tumore frühzeitig von benignen Raumforderungen zu unterscheiden.

In den letzten Jahren konnte mit dem Humanen Epididymis-Protein 4 (HE4) eine neuer Tumormarker evaluiert werden. Vor allem in serösem und endometriodem Eierstockkrebs (93-100%) ist eine Überexpression des HE4-Gens festzustellen, die direkt zu erhöhten Serumwerten von HE4 führt. Im Gegensatz zu CA 125 ist HE4 bei gesunden Frauen oder gutartigen Erkrankungen sehr selten erhöht (1,5%). Außerdem zeigen sich bei 73,7% der Patientinnen bereits im Frühstadium I / II erhöhte Werte von HE4.¹ Moore zeigte bereits 2008, dass HE4 bei Ovarial-Ca eine Sensitivität von 72,9% erreicht bei einer Spezifität von 95%.² Durch die Kombination der zum Teil komplementären Laboranalysen HE4 und CA 125 für die Erstellung des neuen prädikativen Index ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) konnte die Sensitivität auf 76,4% gesteigert werden. Molina e.a. berichten für die Spätstadien III/IV sogar von einer Sensitivität von ca. 93% des ROMA.¹ Bei prämenopausalen Frauen und in den Frühstadien der Erkrankung I und II zeigt sich der ROMA, also die Kombination aus HE4 und CA125, als weniger leistungsfähig als in späteren Stadien und bei postmenopausalen Frauen.

Durch die zusätzliche Verwendung von HE4 ist es möglich, präoperativ das Risiko für das Vorliegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms früher und besser einzuschätzen, so dass Hochrisiko-Patientinnen direkt an spezialisierte Zentren für Ovarial-Ca überwiesen werden können, wodurch die Überlebensrate deutlich verbessert wird.

Neben der präoperativen Klassifikation kann der neue Tumormarker HE4 auch zur Überwachung des postoperativen Verlaufs und bei rezidivierendem Ovarial-Ca eingesetzt werden. Für die Diagnostik und Therapieüberwachung bei muzinösen Ovarial-Ca ist HE4 wenig geeignet.

Material

Serum: 2 ml für Bestimmung von HE4 und CA 125

Bei Anforderung bitte vermerken: Menopause-Status und ggf. Nierenprobleme.

Referenzbereich

HE4: Prämenopause: ≤ 70 pmol/l

HE4: Postmenopause ≤ 140 pmol/l

CA 125: < 35 U/ml

Bei Bestimmung beider Parameter kann auf der Grundlage der Werte die Berechnung des ROMA-Index unter Einbeziehung des Menopause-Status erfolgen.

ACHTUNG: Falsch erhöhte Werte bei HE4 finden sich bei Fehlfunktionen der Niere bzw. bei Patientinnen mit Kreatinin-Konzentrationen im Serum von $> 1,3$ mg/dl (> 115 μ mol/L).

Evaluation und Abrechnung

September 2011 bestätigte die FDA die Kombination von HE4 und CA 125 für die Diagnostik des Ovarial-Ca. HE4 verfügt auch über die CE-Kennzeichnung der EU als Test zur Abschätzung des Risikos für Eierstockkrebs bei Patientinnen mit Unterleibsneoplasien sowie als Hilfsmittel zur Verlaufskontrolle hinsichtlich eines erneuten Auftretens der Krankheit.

GOÄ-Ziffer 3904: 26,23 €

Ansprechpartner

Dr. med. Arnold Eberhard

Tel. 0231 9572 - 310

Literatur

1. Molina. R e.a., HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases, Tumour Biol. 2011 December, 32(6): 1087-1095.
2. Moore RG, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2008; 108(2): 402-408.